ROLUL POTENŢIALELOR EVOCATE VIZUALE ÎN APRECIEREA EVOLUŢIEI PACIENŢILOR CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ AFLAŢI SUB TRATAMENT IMUNOMODULATOR

D. Baltag[1], C.D. Popescu[1], L. Boiculese[2], B. Ignat[1], Iuliana Grigore[1], V. Huzum[1], Laura Matasaru[1], Mădălina Cosmulescu[1], Laura Alexa[1]
[1]Clinica Neurologie, Spitalul de Recuperare Iaşi
[2]Catedra de Informatică, UMF „Gr.T. Popa“, Iaşi

ABSTRACT

In the era of the imagistic investigations, the record of the visual evoked potentials (VEP) maintained its important place in the diagnosis algorithm of multiple sclerosis (MS), bringing in additional information about the evolution of the disease, completing the clinical or imagistic exam. In the case of the patients with MS undergoing immunomodelating treatment, two VEP records were performed in an interval of one year and we could notice the latency of the P100 wave in four derivations (left eye – left occipital, left eye – right occipital, right eye – left occipital and right eye – right occipital). The data were registered for a witness lot made up of 58 patients suffering from MS that did not receive immunomodelating treatment and were submitted to a statistical analysis using the t test (student).
The statistical analysis of the witness lot showed an important increase of the latency of the P100 wave for the direct fibers with origin in the temporal hemiretina of the right eye (p = 0,043) and statistical importance premises for the other three derivations (p = 0,078-0,081). The analysis of the lots of patients treated with different immunomodelating products for a year (May 2004 – May 2005) did not point out a statistical importance or statistical importance premises among the parameters taken into account for the products Avonex (6 patients), Copaxone (9 patients), Rebif (13 patients) and Betaferon (28 patients). The latencies after one year of treatment were close to the initial ones, which meant that the immunomodelating treatment stopped the evolution of the disease.
Key words: Multiple sclerosis; Immunomodelating treatment; visual evoked potentials

I. INTRODUCERE

Înainte de a avea acces la explorarea prin rezonanţă magnetică, investigarea potenţialelor evocate (PE) a jucat un rol esenţial în precizarea diagnosticului de scleroză multiplă (SM).

În era investigaţiilor imagistice moderne, PE şi-au păstrat locul esenţial în algoritmul de diagnostic, aducând informaţii suplimentare despre evoluţia bolii completând examenul clinic sau imagistic (1).

Potenţialul evocat vizual (PEV) este o activitate electrică cerebrală înregistrată la nivelul ariei occipitale 17 prin sistemul retino-geniculo-striat consecutiv unei stimulări a receptorilor retinieni. Metoda evidenţiază activitatea electrică obţinută în urma stimulării cu pattern (tablă de şah) sau cu flash. Pentru culegere se folosesc uzual trei derivaţii [culegere în punctul medio-occipital (MO), occipital stâng şi occipital drept, la 3 cm lateral de MO].

Deflexiunile principale sunt undele N70, P100 şi N140, generate de cortexul vizual (pentru N70 prin fenomene de descărcare, pentru P100 prin inhibiţie) şi pentru N140 prin influx reticular 2. Se urmăreşte intervalul dintre undele principale, precum şi amplitudinea complexelor N70-P100 şi P100-N140. La numeroşi pacienţi am urmărit corelaţiile clinico-imagistico-electrofiziologice şi am constatat agravări sau ameliorări exprimate prin creşteri sau scăderi de latenţe ale undelor principale.

Introducerea terapiei imunomodulatoare ne-a dovedit că scleroza multiplă (SM) poate fi oprită în evoluţie la majoritatea pacienţilor.

După 2 ani de utilizare a terapiei imunomodulatoare ne-am pus întrebarea dacă înregistrarea periodică a potenţialelor evocate poate evidenţia diferenţe de eficienţă între cele 4 preparate utilizate: Avonex, Betaferon, Copaxone şi Rebif. Pentru a răspunde la această întrebare am apelat la analiza statistică a datelor.

II. MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu un lot de pacienţi cu SM pe parcursul a 2 internări diferite. La prima internare au fost 90 de pacienţi, iar la cea de-a doua 61. Întrucât analiza calitativă a parametrilor nu ne oferă informaţii despre semnificaţia modificărilor, am apelat la prelucrarea statistică a datelor, grupând bolnavii după

tratamentul urmat, fiind necesară raportarea la un lot martor de 58 de pacienţi cu SM care nu au primit tratament imunomodulator. Loturile relativ mici pentru fiecare preparat imunomodulator şi dispersia mare a valorilor parametrilor studiaţi ne-au orientat către testul t (student). Am căutat semnificaţia statistică a perechilor de parametri pentru internarea 1 (mai 2004) şi internarea 2 (mai 2005), calculând valorile lui p.

Decizia funcţie de nivelul de semnificaţie respectă următoarele praguri de clasificare:

- p < 5 % (0,05) conchidem că există diferenţă semnificativă statistic
- 5% (0,05) < p < 10 % (0,1) există premise suficiente pentru a sugera existenţa acestei diferenţe; un set mai mare de date ar aduce informaţie suplimentară.
- p > 10 % (0,1), datele nu diferă semnificativ statistic.

III. REZULTATE

În tabelele următoare s-au folosit următoarele notaţii:

O1 = stimularea ochiului stâng
O2 = stimularea ochiului drept
S1 = derivaţia stângă la prima internare
S2 = derivaţia stângă la a doua internare
D1 = derivaţia dreaptă la prima internare
D2 = derivaţia dreaptă la a doua internare

Negativitatea parametrilor din prima coloană (Mean) evidenţiază valori mai mari ale latenţelor undei P100 în cele 4 derivaţii la a 2-a internare.

Valorile lui p de 0,078, 0,081, 0,080 (ultima coloană a tabelului 1) evidenţiază o creştere a latenţei undei P100 în trei derivaţii la a doua internare, cu premise de semnificaţie statistică.

Tabelul 1

Testul student aplicat lotului martor de 58 de bolnavi (înregistrări PEV)

Prelucrarea statistică PEV T-Test *Fără tratament*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	S1_O1-S2_O1	-9.48136	40.65638	5.29301	-20.07647	1.11375	-1.791	58	.078
Pair 2	S1_O2-S2_O2	-9.71525	42.03275	5.47220	-20.66905	1.23854	-1.775	58	.081
Pair 3	D1_O1-D2_O1	-9.73559	42.03735	5.47280	-20.69059	1.21940	-1.779	58	.080
Pair 4	D1_O2-D2_O2	-11.02373	41.01194	5.33930	-21.71150	-.33596	-2.065	58	.043

Tabelul 2

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Avonex (înregistrări PEV)

Prelucrarea statistică PEV T-Test *Avonex*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	S1_O1 - S2_O1	.91429	23.69103	8.95437	-20.99626	22.82483	.102	6	.922
Pair 2	S1_O2 - S2_O2	-5.80000	35.11543	13.27238	-38.27635	26.67635	-.437	6	.677
Pair 3	D1_O1 - D2_O1	-.37143	40.76492	15.40769	-38.07270	37.32984	-.024	6	.982
Pair 4	D1_O2 - D2_O2	-4.57143	32.70177	12.36011	-34.81552	25.67266	-.370	6	.724

Tabelul 3

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Betaferon (înregistrări PEV)

Prelucrarea statistică PEV T-Test *Betaferon*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	S1_O1 - S2_O1	-5.73793	23.81207	4.42179	-14.79556	3.31970	-1.298	28	.205
Pair 2	S1_O2 - S2_O2	-4.08621	26.80562	4.97768	-14.28252	6.11011	-.821	28	.419
Pair 3	D1_O1 - D2_O1	-.88621	22.24085	4.13002	-9.34617	7.57376	-.215	28	.832
Pair 4	D1_O2 - D2_O2	-2.24138	21.10757	3.91958	-10.27027	5.78751	-.572	28	.572

Tabelul 4

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Copaxone (înregistrări PEV)

Prelucrarea statistică PEV T-Test *Copaxone*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	S1_O1 - S2_O1	-.13000	19.87942	6.28642	-14.35088	14.09088	-.021	9	.984
Pair 2	S1_O2 - S2_O2	.62000	20.22286	6.39503	-13.84656	15.08656	.097	9	.925
Pair 3	D1_O1 - D2_O1	-8.66000	19.79704	6.26037	-22.82195	5.50195	-1.383	9	.200
Pair 4	D1_O2 - D2_O2	-7.02000	23.07735	7.29770	-23.52854	9.48854	-.962	9	.361

Tabelul 5

Testul student aplicat bolnavilor trataţi cu Rebif (înregistrări PEV)

Prelucrarea statistică PEV T-Test *Rebif*		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	S1_O1 - S2_O1	1.29286	24.94096	6.66575	-13.10762	15.69334	.194	13	.849
Pair 2	S1_O2 - S2_O2	-2.69286	22.83716	6.10349	-15.87864	10.49293	-.441	13	.666
Pair 3	D1_O1 - D2_O1	-7.94286	17.44643	4.66276	-18.01613	2.13041	-1.703	13	.112
Pair 4	D1_O2 - D2_O2	-4.16429	19.87521	5.31187	-15.63989	7.31132	-.784	13	.447

Valoarea de 0,043 pentru perechea a 4-a de latenţe evidenţiază o agravare electrofiziologică semnificativă statistic.

În intervalul de timp menţionat au urmat tratament cu Avonex 6 pacienţi. Nu s-au constatat creşteri ale latenţei undei P100 semnificative statistic pentru nici una din cele 4 derivaţii analizate ($0,677 < p < 0,982$).

Pozitivitatea parametrului din prima coloană (Mean) pentru derivaţia O1-S evidenţiază valori mai mici ale latenţelor undei P100 la a 2-a internare, cu semnificaţie de ameliorare electrofiziologică.

În perioada mai 2004 – mai 2005 au fost dispensarizaţi şi investigaţi 28 de pacienţi aflaţi sub tratament cu Betaferon. Pentru toate cele 4 derivaţii investigate, modificările de latenţă ale undei p100 nu au fost semnificative statistic ($0,205 < p < 0,832$).

Electrofiziologic s-au constatat latenţe mai mari ale undei P100 la a doua internare (negativitatea parametrilor din prima coloană).

Sub tratament cu Copaxone s-au aflat 9 pacienţi la care nu s-au constatat modificări ale latenţei undei p100 semnificative statistic ($0,200 < p < 0,984$).

Pentru derivaţia O2-S s-au constatat latenţe mai mici ale undei P100 la a 2-a internare.

Aceleaşi constatări sunt valabile şi pentru cei 13 pacienţi trataţi cu Rebif ($0,112 < p < 0,849$), cu menţiunea existenţei latenţelor mai mici ale undei P100 la a 2-a internare în derivaţia O1-S.

IV. DISCUŢII

Întârzierile PE sunt datorate translării acestora în masă cu câteva milisecunde însă cu păstrarea formei. Interpretarea anomaliilor PE în SM şi boli asemănătoare se bazează pe două concepte izvorâte din cunoştinţele despre conducerea nervoasă în bolile demielinizante ale sistemului nervos periferic: blocul de conducere, cu dispariţia componentelor PE şi încetinirea conducerii, ducând la întârziere (3). Nu toate creşterile de latenţă au putut fi interpretate prin încetinirea conducerii în interiorul plăcilor, şi există discuţii dacă în plăcile mari demielinizate din sistemul nervos central conducerea ar putea fi menţinută, şi în ce grad (4). Încercările de corelare a PEV cu informaţiile oferite de rezonanţa magnetică nu au clarificat complet originea întârzierilor. PEV pune în evidenţă leziuni demielinizante ale căilor optice.

Atunci când diagnosticul de SM este suspectat pe baza unor simptome/semne clinice specifice, localizatoare pentru alte regiuni ale SNC, demonstrarea unui defect de conducere în nervul optic poate contribui la precizarea procesului morbid (puţine alte boli în afara SM afectează SNC în arii necontigue) (5). PEV pot fi utilizate în monitorizarea evoluţiei şi/sau răspunsului pacienţilor cu SM la tratament.

Tabloul electrofiziologic al pacienţilor cu SM este mult mai dinamic decât tabloul clinic. La pacienţi cu forme staţionare de SM, înregistrările succesive ale

PEV arată aspecte variate ale traseelor, cu modificări ale latenţei şi amplitudinii undelor principale situate în zona patologicului (6). Parametrul principal este unda P100, cu o latenţă normală de 75-125 ms.

Diferenţele interoculare ale latenţei undei P100 sunt patologice dacă depăşesc 8 ms.

CONCLUZII

1. PEV permite o apropiere diagnostică complementară în detectarea leziunilor infraclinice din scleroza multiplă.
2. Lungimea şi volumul căii optice explică incidenţa crescută a modificărilor PEV din scleroza multiplă.
3. Parametrii studiaţi au fost latenţa undei P100 şi diferenţa interoculară de latenţă a undei P100 pentru fibrele directe şi încrucişate.
4. Analiza statistică a lotului martor a arătat o creştere semnificativă statistic a latenţei undei P100 pentru fibrele directe cu origine în hemiretina temporală a ochiului drept (p = 0,043) şi premise de semnificaţie statistică pentru celelalte 3 derivaţii (p = 0,078-0,081).
5. Analiza loturilor de bolnavi trataţi cu diferite produse imunomodulatoare pe durata unui an (mai 2004 – mai 2005) nu a evidenţiat semnificaţie statistică şi nici premise de semnificaţie statistică între parametrii urmăriţi pentru produsele Avonex (6 pacienţi), Copaxone (9 pacienţi), Rebif (13 pacienţi) şi Betaferon (28 pacienţi).
6. Cu alte cuvinte, latenţele după un an de tratament sunt apropiate de cele de la iniţierea tratamentului, semnificând faptul că tratamentul imunomodulator a oprit evoluţia bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. **Fraser C, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Billson F –** Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63, 847-50, 2006.
2. **Fuhr P, Borggrefe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L –** Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*, Vol. 124, No. 11, 2162-2168, 2001.
3. **Anlar Omer, Kisli Mesude, Tombul Temel, Ozbek Hanefi –** Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and after two years of interferon therapy. 5-7, Medline, 2006.
4. **Brusa Adriana, Stephen J Jones, Gordon T –** Plant Long-term remyelination after optic neuritis .A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain*, Vol. 124, No. 3, 468-479, 2001.
5. **Pliskin, NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, Arnason, BGW –** Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving Interferon Beta-1b. *Neurology*, 47, 1463-1468, 1996.
6. **Gareau PJ, Gati JS, Menon Rice SJ, Mitchel R, Mandelfino P –** Reduced visual evoked responses in multiple sclerosis patients with optic neuritis: Comparison of functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *Multiple Sclerosis*, Vol. 5, No. 3, 161-164, 1999.